

中华人民共和国农业行业标准

NY/T 4592—2025

农药透皮吸收评估指南

Guidance on assessment of pesticide dermal absorption

2025-01-09 发布

中华人民共和国农业农村部

发布



前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由农业农村部种植业管理司提出并归口。

本文件起草单位：农业农村部农药检定所。

本文件主要起草人：于雪骊、陶岭梅、张丽英、刘然、陶传江。



农药透皮吸收评估指南

1 范围

本文件确立了农药透皮吸收的评估程序和方法。
本文件适用于农药健康风险评估中涉及到的透皮吸收评估。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本文件;不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

GB/T 19378—2007 农药剂型名称及代码

NY/T 4597 农药透皮吸收试验方法

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

透皮吸收 dermal absorption

化学物质透过皮肤进入循环系统,最终导致系统暴露于化学物质及其代谢物的过程,也称为经皮吸收。

3.2

被试物 test substances

被测试的单一化学物质或混合物。

3.3

吸收量(体外试验) absorbed dose (in vitro)

在特定时间内,被试物透过皮肤进入接收液或循环系统的量。

3.4

吸收量(体内试验) absorbed dose (in vivo)

在特定时间内,被试物透过皮肤后分布于动物血液、组织(如果收集)、呼出气(如果检测)、尿液、粪便、去除染毒部位皮肤后剩下的尸体以及笼具清洗液的量。

3.5

可吸收量(体外和体内试验) absorbable dose (in vitro and in vivo)

暴露结束清洗皮肤后皮肤表面或皮肤中的被试物的量。

3.6

透皮吸收率 percentage absorption

被试物吸收量与可吸收量的和占被试物用于试验量的百分率。

3.7

暴露时间 exposure period

从被试物染毒于皮肤至从皮肤上被清洗去除的时间。

4 评估程序及方法

农药健康风险评估中,经皮暴露途径风险评估部分,当缺少经皮染毒毒性试验数据时,可采用经口染毒毒性试验数据替代,并用透皮吸收率修正。透皮吸收率可通过农药透皮吸收分级评估的方法获得,分为

以下 4 个层级：

一级评估是在缺少透皮吸收试验数据时，采用最保守的透皮吸收率默认值 100%。

二级评估是根据农药有效成分的理化性质、制剂剂型等影响透皮吸收的因素，对透皮吸收率默认值进行优化。

三级评估是通过试验获得农药透皮吸收率，包括体外或体内单项试验、体外及体内组合试验。

四级评估是通过暴露监测，获得人实际暴露过程中的透皮吸收率。

农药透皮吸收评估流程见附录 A。

本文件重点阐述一级至三级透皮吸收评估。

5 一级评估

在缺少农药透皮吸收试验数据时，假设实际暴露为最不利情况，选择最保守的透皮吸收率默认值 100%，实现高水平保护。若采用此默认值用于健康风险评估，风险可以接受，则不需要进一步的透皮吸收评估。

6 二级评估

农药透皮吸收率与有效成分的理化性质、制剂剂型、有效成分的暴露浓度等因素有关。当采用 100% 透皮吸收率默认值用于健康风险评估，风险不可接受时，可根据透皮吸收的影响因素，基于相关数据进行评估，优化透皮吸收率默认值。对默认值的优化需提供充分科学依据。

7 三级评估

7.1 试验选择原则

农药透皮吸收三级评估可按以下原则开展试验：

- a) 可任选透皮吸收单项试验或组合试验。
- b) 透皮吸收体外单项试验中，人体皮肤体外试验最具皮肤相关性，可作为首选，其次为动物皮肤体外试验。透皮吸收体内单项试验仅可选择动物体内试验。
- c) 透皮吸收组合试验通常为大鼠体外透皮吸收试验、人体外透皮吸收试验、大鼠体内透皮吸收试验。可选择其他实验动物替代大鼠。

7.2 数据选择与计算原则

透皮吸收三级评估对试验数据的选择与计算应遵循以下原则：

- a) 如果同时具备动物体外、体内及人体外透皮吸收单项试验数据：当各单项试验满足本文件 7.5.1 及 7.5.2 所述的匹配条件时，可按组合试验计算方法得到透皮吸收率修正值；当各单项试验不满足本文件 7.5.1 及 7.5.2 所述的匹配条件时，优先选用人体外透皮吸收试验数据用于健康风险评估；当组合试验所得透皮吸收率修正值大于人体外透皮吸收试验所得透皮吸收率值时，选择较低的人体外透皮吸收试验所得透皮吸收率值用于健康风险评估。
- b) 如果具备多项动物体内或体外试验，获得多个透皮吸收率值，且试验均经过良好设计与执行，符合相关性、有效性、可靠性等要求，则选择最低的透皮吸收率值用于健康风险评估。
- c) 当体外或体内试验各组重复值之间存在显著变异（标准差 $\geq$ 平均值的 25%），应剔除离群值，采用平均值 $\pm$ 标准差计算，并提出试验有效性证据，必要时重新开展试验。
- d) 被试物的浓度应符合人的实际接触水平。对于制剂稀释液的透皮吸收评估，试验剂量设计需覆盖产品标签上推荐的最大稀释倍数（最低使用浓度）。
- e) 透皮吸收率最终结果保留 2 位有效数字。

7.3 透皮吸收体外试验

农药透皮吸收体外试验遵照 NY/T 4597 的规定开展。试验条件应反映实际暴露场景，包括被试物的暴露浓度、暴露状态、暴露时间等。对于喷施用的农药稀释液，暴露时间推荐为 6 h~8 h，通过清洗皮肤结束暴露。暴露过程中和暴露结束后，采样频率及周期应足够用于研究吸收动力学。

当体外透皮吸收试验结果不能充分反映体内透皮吸收试验结果时,若采用体外试验获得透皮吸收率,需将清洗后皮肤中被试物的量作为可吸收量参与计算,这时可能导致结果过于保守,可通过验证皮肤中的被试物在后期不会被吸收,对结果加以优化。

7.4 透皮吸收体内试验

农药透皮吸收体内试验遵照 NY/T 4597 的规定开展。试验条件应反映实际暴露场景,包括被试物的暴露浓度、暴露状态、暴露时间等。对于喷施用的农药稀释液,暴露时间推荐为 6 h~8 h,通过清洗皮肤表面结束暴露。

如果采样周期足够长(直到排泄物中检测不到被试物),清洗皮肤后,皮肤中的被试物量不计入总吸收量。总吸收量包括尿液、粪便和呼出气中被试物的量以及在动物组织和尸体中回收的量。

如果被试物和/或其代谢物在采样周期内排泄没有结束,但检测出排泄量随时间延长明显减少,清洗皮肤后,皮肤中的部分被试物的量计入总吸收量,计入的比例需经分析判断。总吸收量包括部分留存在皮肤中的量、排泄到尿液、粪便和空气中的量以及在动物组织和尸体中回收的量。

如果在试验结束前,排泄物经连续检测,其中被试物含量未检出和/或未见明显减少,清洗皮肤后,皮肤中被试物的量计入总吸收量,总吸收量包括残留在皮肤中的量、尿液、粪便和呼出气中的量以及在动物组织和尸体中回收的量。

7.5 透皮吸收组合试验

透皮吸收组合试验中的体外、体内单项试验方法遵照 NY/T 4597 的规定开展,组合试验中的单项试验之间需满足的要求遵照本文件 7.5.1 及 7.5.2 部分。

7.5.1 组合试验对体外试验之间的要求

为确保科学有效性,动物体外试验和人体外试验中,可能影响试验结果的变量需要很好的匹配,包括但不限于以下试验因素:

- a) 皮肤类型;
- b) 试验材料、溶媒、有效成分浓度、单位面积皮肤上有效成分的量;
- c) 封闭情况、暴露时间和采样频率;
- d) 接收液的成分;
- e) 清洗方法;
- f) 分析方法。

7.5.2 组合试验对体内试验和体外试验之间的要求

为确保科学有效性,动物体内试验和动物体外试验中,可能影响试验结果的变量需要很好的匹配,包括但不限于以下试验因素:

- a) 动物种属/品系;
- b) 皮肤染毒部位;
- c) 试验材料、溶媒、有效成分浓度、单位面积皮肤上有效成分的量;
- d) 封闭情况、暴露时间和采样频率;
- e) 清洗方法;
- f) 分析方法。

7.5.3 透皮吸收率计算

当体外试验之间以及体内试验与体外试验之间密切匹配时,透皮吸收率计算如下:

$$\text{人体内透皮吸收率} = \text{动物体内透皮吸收率} \times \frac{\text{人体外透皮吸收率}}{\text{动物体外透皮吸收率}}$$

附 录 A
(规范性)
农药透皮吸收评估流程

A.1 农药透皮吸收评估总体流程

见图 A.1。

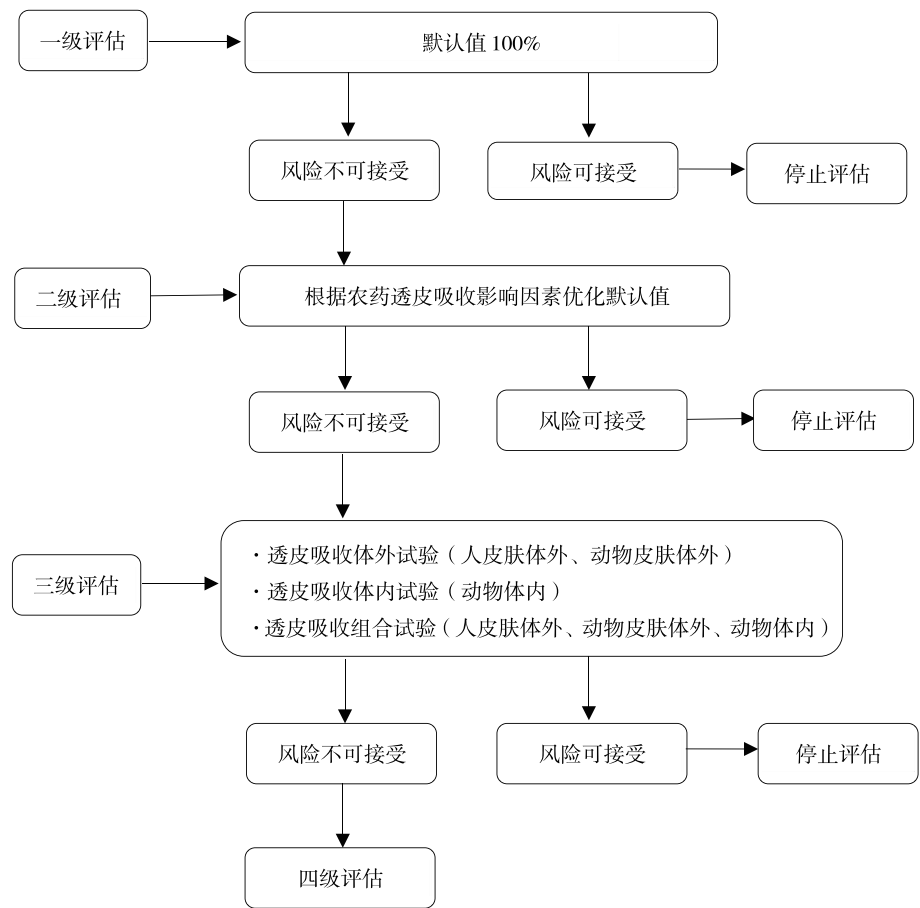


图 A.1 农药透皮吸收评估总体流程

A.2 农药透皮吸收三级评估试验数据选择流程

见图 A.2。

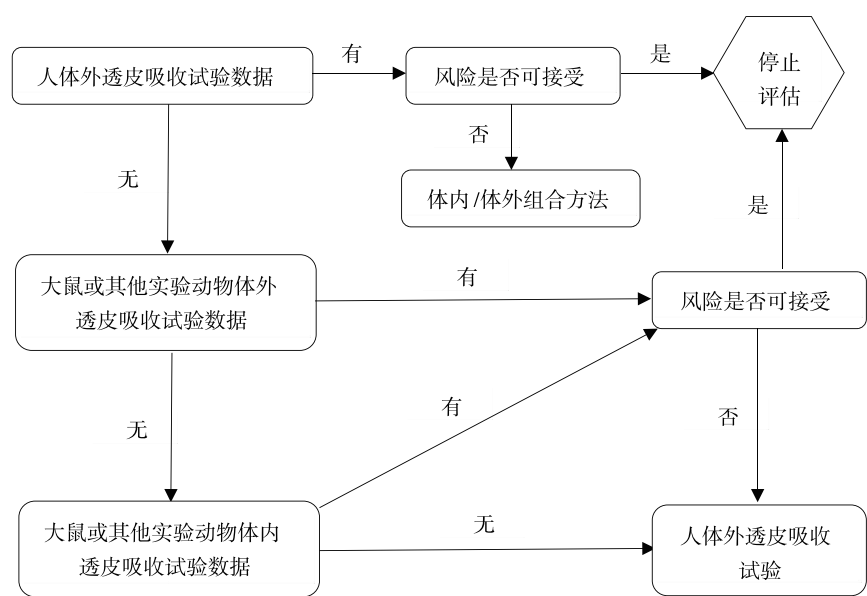


图 A.2 农药透皮吸收三级评估试验数据选择流程

A.3 农药透皮吸收三级评估试验数据计算概述

见图 A.3。

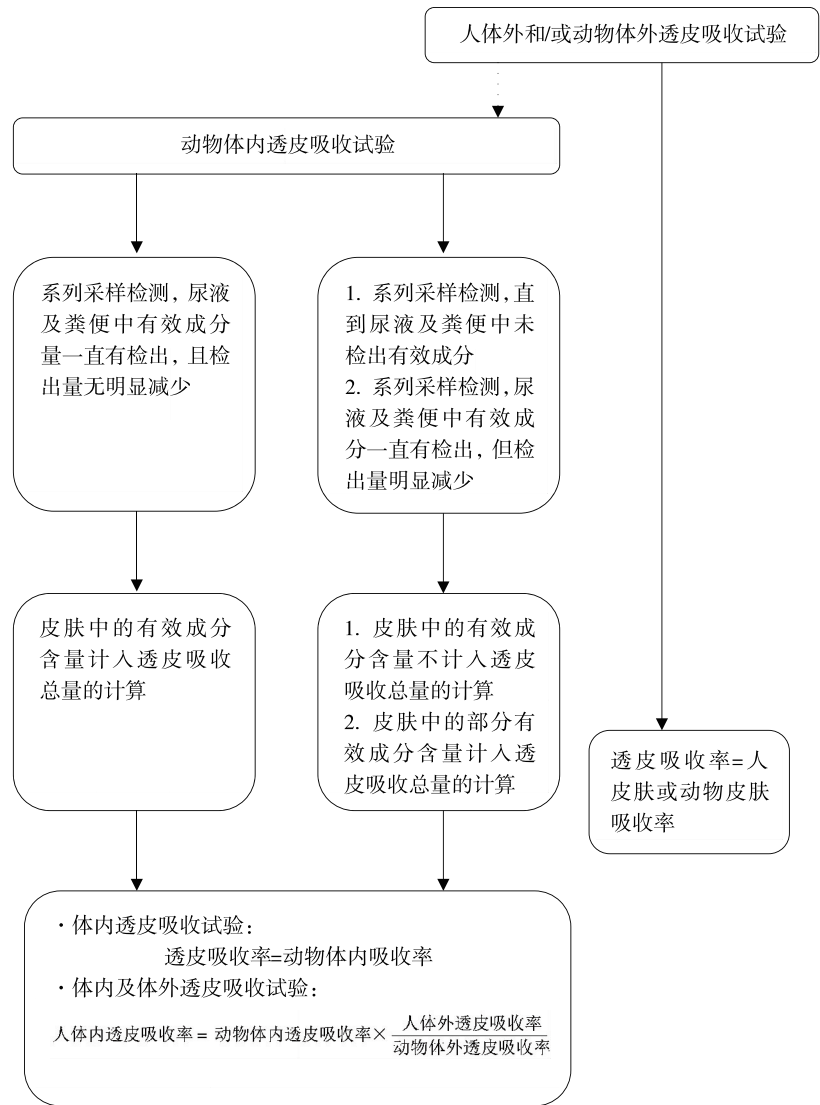


图 A.3 农药透皮吸收三级评估试验数据计算概述